

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : <b>C07D 295/08, A61K 31/495</b></p>	<p><b>A1</b></p>	<p>(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 96/12713</b> (43) Date de publication internationale: 2 mai 1996 (02.05.96)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR95/01409 (22) Date de dépôt international: 24 octobre 1995 (24.10.95) (30) Données relatives à la priorité: 94/12730 25 octobre 1994 (25.10.94) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): PIERRE FABRE MEDICAMENT [FR/FR]; 45, place Abel-Gance, F-92100 Boulogne (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): HALAZY, Serge [BE/FR]; 1, place des Barrys, F-81090 Lagarrigue (FR). JORAND, Catherine [FR/FR]; 10, rue Camille-Rabaud, F-81100 Castres (FR). PEREZ, Michel [FR/FR]; 2, rue Ernest-Barthe, F-81100 Castres (FR). (74) Mandataire: AHNER, Francis; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AU, CA, JP, NZ, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>

(54) Title: NOVEL NAPHTHYLPIPERAZINE-DERIVED AROMATIC ETHERS FOR USE AS DRUGS

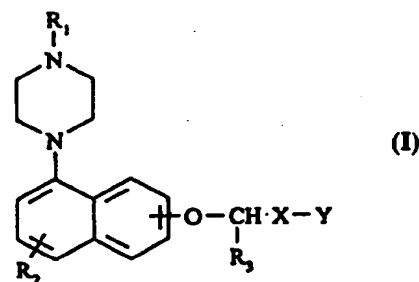
(54) Titre: NOUVEAUX ETHERS AROMATIQUES DERIVES DE NAPHTHYLPIPERAZINE UTILES COMME MEDICAMENTS

(57) Abstract

Compounds of general formula (I), as defined in the description, therapeutically acceptable salts, solvates, hydrates and prodrugs thereof, a method for preparing same, pharmaceutical compositions containing said compounds, and the use thereof as drugs, are disclosed.

(57) Abrégé

La présente invention concerne des composés répondant à la formule générale (I), tels que définis dans la description, leurs sels, solvates, hydrates et bioprécurseurs acceptables pour l'usage thérapeutique. Elle concerne également leur procédé de préparation, les compositions pharmaceutiques les renfermant ainsi que leur utilisation à titre de médicament.



# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brazil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

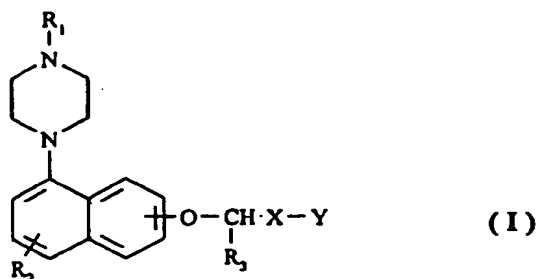
**Nouveaux éthers aromatiques dérivés de naphtylpipérazine  
utiles comme médicaments**

La présente invention se rapporte à de nouveaux éthers dérivés de naphtylpipérazines, ainsi qu'à leur procédé de préparation, les compositions pharmaceutiques les contenant et leur utilisation comme médicaments.

- La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT) est un neurotransmetteur et
- 5 un neuromodulateur du système nerveux central impliqué dans de nombreux processus physiologiques et pathologiques. La sérotonine joue un rôle important tant au niveau du système nerveux qu'au niveau des systèmes cardiovasculaires et gastrointestinaux. Au niveau central, la sérotonine contrôle des fonctions aussi variées que le sommeil, la locomotion, la prise
- 10 de nourriture, l'apprentissage et la mémoire, les modulations endocriniennes, le comportement sexuel, la thermorégulation. Dans la moelle, la sérotonine joue un rôle important dans les systèmes de contrôle des afférentes nociceptives périphériques (cf. A. Moulignier, Rev. Neurol. (Paris), 150, 3-15, 1994).
- 15 La sérotonine peut jouer un rôle important dans divers types de conditions pathologiques tels que certains désordres psychiatriques (anxiété, dépression, agressivité, attaques de panique, désordres compulsifs obsessionnels, schizophrénie, tendance au suicide), certains désordres neurodégénératifs (démence de type Alzheimer, Parkinsonisme, chorée de
- 20 Huntington), l'anorexie, la boulimie, les troubles liés à l'alcoolisme, les accidents vasculaires cérébraux, la migraine ou encore les céphalées diverses (R. Glennon, Neurosci. Biobehavioral Reviews, 14, 35, 1990).
- De nombreuses études pharmacologiques récentes ont mis en évidence la diversité des récepteurs de la sérotonine ainsi que leur implication respective
- 25 dans ses divers modes d'action (cf. E. Zifa, G. Fillion, Pharm Reviews, 44, 401, 1992 ; S. Langer, N. Brunello, G. Racagni, J. Mendlecvicz, "Serotonin receptor subtypes: pharmacological significance and clinical implications", Karger Ed. (1992) ; B.E. Leonard, Int. Clin. Psychopharmacology, 7, 13-21 (1992) ; R.W. Fuller, J. Clin. Psychiatry, 53, 36-
- 30 45 (1992) ; D.G. Grahame-Smith, Int. Clin. Psychopharmacology, 6, suppl.4, 6-13, (1992). Ces récepteurs sont subdivisés principalement en 4 grandes classes (5HT<sub>1</sub>, 5HT<sub>2</sub>, 5HT<sub>3</sub> et 5HT<sub>4</sub>) qui comportent elles-mêmes des sous-classes telles que les récepteurs 5HT<sub>1</sub> qui sont divisés principalement en 5HT<sub>1A</sub>, 5HT<sub>1B</sub>, 5HT<sub>1D</sub> (cf. G.R. Martin, P.A. Humphrey, Neuropharmacol., 33, 261, 1994 ; P.R. Saxena, Exp. Opin. Invest. Drugs, 3(5), 513, 1994). Les récepteurs 5HT<sub>1D</sub> renferment eux-

mêmes plusieurs sous-types de récepteurs ; c'est ainsi que les récepteurs 5HT<sub>1D</sub> $\alpha$  et 5HT<sub>1D</sub> $\beta$  ont été clonés puis identifiés chez l'homme (cf. par exemple E. Hamel et coll., Mol. Pharmacol., **44**, 242, 1993 ; G.W. Rebeck et coll., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **91**, 3666, 1994).

- 5 Les composés selon la présente invention sont des composés nouveaux ayant une très haute affinité et une très bonne sélectivité pour les récepteurs communément appelés 5HT<sub>1</sub> et plus particulièrement pour les récepteurs appelés 5HT<sub>1D</sub>, selon la nouvelle nomenclature récemment proposée par P. Humphrey, P. Hartig et D. Hoyer (TIPS, **14**, 233-236, 1993)
- 10 Les médicaments incluant (seuls ou en association avec d'autres agents thérapeutiques) les principes actifs de la présente invention trouvent leur emploi dans le traitement tant curatif que préventif des maladies liées au dysfonctionnement des récepteurs 5HT<sub>1</sub> incluant les récepteurs 5HT<sub>1A</sub>, 5HT<sub>1D</sub> $\alpha$  et 5HT<sub>1D</sub> $\beta$ , à leur dérégulation ou à des modifications de
- 15 l'activité du ligand endogène (généralement la sérotonine).  
Les composés de la présente invention sont des ligands puissants et sélectifs des récepteurs 5HT<sub>1</sub> qui peuvent agir comme agonistes, agonistes partiels ou antagonistes au niveau de ces récepteurs, et peuvent donc trouver une application dans les désordres liés à la sérotonine mentionnés ci-dessus.
- 20 La présente invention concerne des dérivés de formule générale (I)

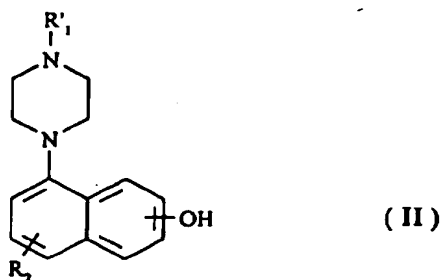


- 25 dans laquelle :  
 $R_1$  représente un hydrogène ou un résidu alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone.  
 $R_2$  pouvant être en diverses positions sur le noyau aromatique auquel il est attaché représente un substituant tel qu'un hydrogène, un halogène  
30 (fluor, brome, chlore ou iode), un résidu alkyle linéaire ou ramifié

- comprenant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical alcoxy (OR<sub>4</sub>) dans lequel R<sub>4</sub> représente un alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, un résidu aromatique tel qu'un phényle, benzyle ou phénéthyle ou un cycloalkyle de 4 à 10 atomes de carbone.
- 5 R<sub>3</sub> représente un hydrogène, un résidu alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 5 atomes de carbone ou un reste aromatique tel qu'un phényle.
- X peut être omis ou représenter soit une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée comprenant de 1 à 8 atomes de carbone, soit un résidu aromatique tel qu'un
- 10 phényle, un hétérocycle ou un arylalkyle pouvant être diversement substitués en diverses positions par un résidu alkyle linéaire ou ramifié, un alcoxy (OR<sub>4</sub>), un halogène (chlore, fluor, iode ou brome), un alcool, un ester (CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>), un nitrile, un nitro, un thiol, un thioéther (SR<sub>4</sub>), une amine (NHR<sub>4</sub>) ou une amide (NHCOR<sub>4</sub>).
- 15 Y représente un substituant attaché au résidu X choisi parmi une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée comprenant de 5 à 8 atomes de carbone, un résidu carbonylé (COR<sub>5</sub>), sulfonylé (SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>), oxygéné (OR<sub>6</sub>), aminé (NR<sub>6</sub>R'<sub>6</sub>), un nitrile (CN), un nitro (NO<sub>2</sub>), une hydroxylamine (NHOH) dans lesquels R<sub>5</sub> représente R<sub>4</sub>, OR<sub>4</sub> ou NHR<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> et R'<sub>6</sub> représentent un
- 20 hydrogène, R<sub>4</sub>, COR<sub>4</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, CONHR'<sub>4</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub> ou SO<sub>2</sub>NHR'<sub>4</sub> dans lesquels R<sub>4</sub> est défini comme précédemment et R'<sub>4</sub> représente un hydrogène, un alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, un résidu aromatique tel qu'un phényle, benzyle ou phénéthyle ou un cycloalkyle de 4 à 10 atomes de carbone
- 25 étant entendu que le groupe symbolisé par O-CH(R<sub>3</sub>)-X-Y dans la formule (I) peut être en diverses positions sur le cycle aromatique auquel il est attaché.
- L'invention s'étend également à leurs sels, solvates, hydrates et bioprécurseurs acceptables pour l'usage thérapeutique.
- 30 Les composés de formule générale (I) contenant 1 ou plusieurs centres asymétriques présentent des formes isomères. Les racémiques et les énantiomères purs de ces composés font également partie de la présente invention.
- Parmi les sels acceptables pour l'usage thérapeutique des naphtylpipérazines
- 35 de formule générale (I), on citera des sels formés par addition avec des acides organiques ou minéraux et par exemple les chlorhydrates, les

bromhydrates, les sulfates, les méthanesulfonates, les fumarates, les maléates ou les succinates. D'autres sels peuvent être utiles dans la préparation des composés de formule (I), par exemple les adduits avec le sulfate de créatinine.

- 5 L'expression "bioprécurseurs" telle qu'elle est utilisée dans la présente invention s'applique à des composés dont la structure diffère de celle des composés de formule (I), mais qui, administrés à un animal ou à un être humain, sont convertis dans l'organisme en un composé de formule (I). Les composés de la présente invention sont généralement préparés par
- 10 condensation d'un dérivé de naphtylpipérazine de formule générale (II)



- 15 dans laquelle R<sub>2</sub> est défini comme précédemment et R'<sub>1</sub> peut être équivalent à R<sub>1</sub> ou à un précurseur de R<sub>1</sub> (qui sera restauré en fin de synthèse par une réaction appropriée telle que par exemple la coupure d'un groupe protecteur comme l'hydrolyse en milieu acide d'un dérivé de formule (I) dans lequel
- 20 R'<sub>1</sub> représente un t-butoxycarbonyle pour donner le dérivé de formule (I) dans lequel R<sub>1</sub> représente un hydrogène ou encore la transformation d'un groupe fonctionnel tel qu'une amide (R<sub>1</sub> = COCH<sub>3</sub> par exemple) en amine (R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) après réduction avec par exemple de l'hydruire de lithium et d'aluminium) avec un dérivé de formule générale (III)

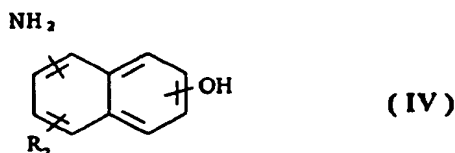
25



dans laquelle X, Y et R<sub>3</sub> sont définis comme précédemment et L représente un groupe partant tel qu'un halogène (iode, brome ou chlore), un mésylate, un tosylate ou un triflate.

La préparation des dérivés de formule (I) par condensation des dérivés de formule (II) avec les dérivés de formule (III) peut être réalisée, d'une manière générale, en présence d'une base organique (NaH, KH, Et<sub>3</sub>N, DBU, DBN, DIPEA, <sup>t</sup>BuOK) ou inorganique (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KOH, NaOH, CaCO<sub>3</sub>...) dans un solvant anhydre tel que le THF, le DMF, le DMSO, l'acétone, la diéthylcétone, la méthyléthylcétone, l'acétonitrile ou le DME à une température comprise entre 20° et 140°C, en présence ou non d'un sel comme catalyseur et qui peut être KI, Bu<sub>4</sub>NI, LiI, AgBF<sub>4</sub>, AgClO<sub>4</sub>, Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KF, Bu<sub>4</sub>NF ou CsF. Le choix des conditions expérimentales et des réactifs pour réaliser la condensation entre les dérivés de formules (II) et (III) pour obtenir les dérivés de formule (I) est bien évidemment dépendant de la nature des substituants R'<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, X, Y, R<sub>3</sub> et L et sera réalisé selon les méthodes et techniques bien connues de l'homme de métier.

Les dérivés hydroxylés de naphtylpipérazines de formule générale (II) sont préparés à partir des hydroxy-naphtylamines correspondantes (IV)



par réaction en milieu basique avec un dérivé d'amine de formule générale (V)

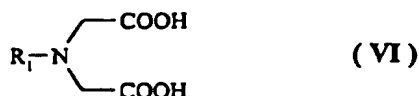


dans laquelle R<sub>1</sub> est défini comme précédemment et Z représente un chlore, un brome, un iode, un mésylate ou un tosylate. Cette réaction est réalisée préférentiellement dans un solvant anhydre polaire tel que le DMF, le THF, l'acétonitrile, le n-butanol, le chlorobenzène ou le DMSO, généralement à température de reflux du solvant utilisé, en présence ou non d'une base

organique ou inorganique généralement utilisée pour ce type de réaction telle qu'un carbonate de sodium, de potassium, de calcium ou de césium.

Les dérivés de formule générale (II) peuvent également être préparés à partir des intermédiaires de formule (IV) par réaction avec un amino acide de

5 formule (VI)



10 dans laquelle  $\text{R}_1$  est défini comme précédemment en présence d'anhydride acétique, suivi de la réduction de la dicétopipérazine intermédiaire ainsi formée avec par exemple un borane.

On comprendra que dans certaines réactions ou suites de réactions chimiques qui conduisent à la préparation de composés de formule générale (I), il soit nécessaire ou souhaitable de protéger des groupes ou fonctions sensibles  
15 dans les intermédiaires de synthèse afin d'éviter des réactions secondaires indésirables. Ceci peut être réalisé par l'utilisation de groupes protecteurs conventionnels tels que ceux décrits dans "Protective groups in organic synthesis", T.W. Greene, J. Wiley & Jones, 1981 et "Protecting groups" de P.J. Kocienski, Thieme Verlag, 1994. Les groupes protecteurs adéquats  
20 seront donc introduits puis enlevés au niveau des intermédiaires synthétiques les plus appropriés pour ce faire et en utilisant les méthodes et techniques décrites dans les références citées précédemment.

Doivent également être considérées comme faisant partie intégrale de la présente invention toutes les méthodes qui permettent de transformer un  
25 dérivé de formule (I) en un autre dérivé de formule (I) par les techniques et méthodes bien connues de l'homme de l'art. C'est ainsi, et à titre d'exemple, que les dérivés de formule (I) dans laquelle Y représente un nitrile (CN) peuvent être transformés en dérivés de formule (I) dans laquelle Y représente  $\text{CH}_2\text{NH}_2$  par une réaction d'hydrogénation qui peut être  
30 effectuée par exemple à l'aide de Nickel de Raney.

De même, un dérivé de formule (I) dans laquelle Y représente un ester ( $\text{COR}_5$  avec  $\text{R}_5 = \text{OR}_4$ ) peut également être transformé en amide ( $\text{Y} = \text{CONH}_2$ ) par réaction avec l'ammoniaque en présence de chlorure d'ammonium dans le méthanol ou en alcool ( $\text{Y} = \text{CH}_2\text{OH}$ ) par réduction

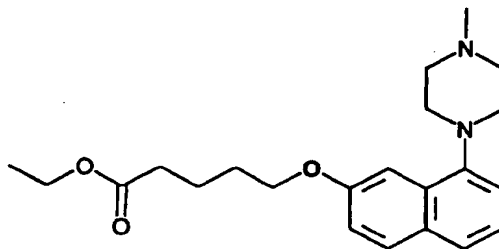


- suivant les méthodes et techniques bien connues pour ce type de transformation telles que par exemple l'utilisation d'hydruure de lithium et d'aluminium dans un solvant tel que l'éther éthylique ou le THF. Les composés de formule générale (I) dans laquelle Y représente  $\text{NH}_2$  sont des
- 5 intermédiaires particulièrement bien appréciés pour la préparation de composés de formule (I), dans laquelle Y représente  $\text{NHR}_4$ ,  $\text{NHCOR}_4$ ,  $\text{NHCO}_2\text{R}_4$ ,  $\text{NHCONHR}'_4$ ,  $\text{NHSO}_2\text{R}_4$  ou  $\text{NHSO}_2\text{NR}_4\text{R}'_4$  dans lesquels  $\text{R}_4$  et  $\text{R}'_4$  sont définis comme précédemment par les méthodes et techniques bien connues pour transformer une amine primaire en amine secondaire, amide,
- 10 carbamate, urée, sulfonamide ou sulfonurée.
- Lorsque l'on désire isoler un composé selon l'invention à l'état de sel, par exemple de sel par addition avec un acide, on peut y parvenir en traitant la base libre de formule générale (I) par un acide approprié de préférence en
- 15 quantité équivalente, ou par le sulfate de créatinine dans un solvant approprié.
- Lorsque les procédés décrits ci-dessus pour préparer les composés de l'invention donnent des mélanges de stéréoisomères, ces isomères peuvent être séparés par des méthodes conventionnelles telles que la chromatographie préparative.
- 20 Lorsque les nouveaux composés de formule générale (I) possèdent un ou plusieurs centres asymétriques, il peuvent être préparés sous forme de mélange racémique ou sous forme d'énantiomères purs que ce soit par synthèse énantiosélective ou par résolution. Les composés de formule (I) possédant au moins un centre asymétrique peuvent par exemple être séparés
- 25 en leurs énantiomères par les techniques habituelles telles que la formation de paires diastéréomériques par formation d'un sel avec un acide optiquement actif tel que l'acide (-)-di-p-toluoyl-l-tartrique, l'acide (+)-di-p-toluoyl-l-tartrique, l'acide (+)-camphorsulfonique, l'acide (-)-camphorsulfonique, l'acide (+)-phénylpropionique, l'acide (-)-
- 30 phénylpropionique, suivie par une cristallisation fractionnée et la régénération de la base libre. Les composés de formule (I) dans lesquels  $\text{R}_1$  est un hydrogène comprenant au moins un centre asymétrique peuvent également être résolus par formation d'amides diastéréomériques qui sont séparés par chromatographie et hydrolysés pour libérer l'auxiliaire chiral.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée.

Pour l'IR, les fréquences d'absorption sont données en  $\text{cm}^{-1}$  à leur maximum d'intensité. En ce qui concerne la RMN du proton, les déplacements chimiques sont donnés en ppm et les abréviations suivantes ont été utilisées : m (multiplet), M (Massif), s (singulet), d (doublet), dd (doublet de doublet), t (triplet).

**EXEMPLE 1** : fumarate du 5-[8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphtalène-2-yloxy]pentanoate d'éthyle



1

**1A** : 8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphtalène-2-ol

Le 8-aminonaphtalène-2-ol (16.1 g; 101 mmol) et le chlorhydrate de la 2-chloro-N-(chloroéthyl)-N-méthyléthananine (19.5 g; 101 mmol) sont portés au reflux du butan-1-ol (300 ml) en présence de carbonate de sodium (5.36 g; 50.5 mmol). Après 48 h, le mélange réactionnel est concentré et adsorbé sur silice avant d'être purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) puis (90/9/1) de dichlorométhane, méthanol, ammoniac.

*Masse obtenue* : 11.8 g (Rdt : 48%)

*IR (KBr)* : 3072 (large), 2945, 2812, 1622, 1597

*RMN 1H* : (DMSO) 2.28 (s, 3H); 2.58 (M, 4H); 2.96 (M, 4H); 6.98-7.05 (m, 2H); 7.16 (dd, 1H); 7.37-7.46 (m, 2H); 7.70 (d, 1H); 9.66 (s, 1H).

**1** : Le 8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphtalène-2-ol **1A** (519 mg; 2.14 mmol) et le 5-bromopentanoate d'éthyle (850  $\mu\text{l}$ ; 5.35 mmol) sont portés au reflux de la méthyléthylcétone (15 ml) en présence de carbonate de potassium (950 mg; 5.35 mmol) et d'iodure de potassium (39 mg; 0.23 mmol). Après 12 h, le mélange réactionnel est dilué avec de l'eau puis extrait trois fois avec de

l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont alors rassemblées, lavées avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées.

- 5 Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) de dichlorométhane, méthanol, ammoniacque.

*Masse obtenue* : 477 mg (Rdt : 60%).

Le fumarate est préparé par addition de 0.9 équivalent d'acide fumarique à une solution du composé dans le méthanol chaud. Le méthanol est évaporé et l'huile obtenue est cristallisée dans l'éther éthylique.

- 10 *Analyse élémentaire pour* :  $C_{22}H_{30}N_2O_3 \cdot C_4H_4O_4$

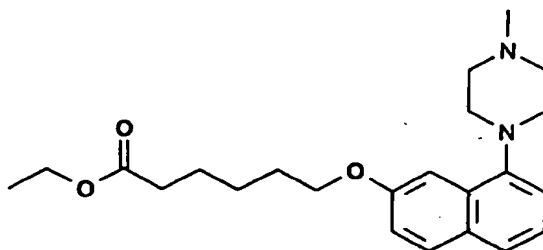
*Calculée* : C 64.18; H 7.04; N 5.76; *Expérimentale* : C 64.07; H 7.13; N 5.72

*Masse (DCI-NH<sub>3</sub>)* : 371 (MH<sup>+</sup>), 355, 325, 241

*RMN 1H* : (DMSO) 1.17 (t,3H); 1.77 (s,3H); 2.43 (M,6H); 2.81 (M,4H); 3.05 (M,4H); 4.06 (m,4H); 6.58 (s,2H); 7.08-7.82 (m,6H).

- 15 *Point de fusion* : 126-127°C

**EXEMPLE 2** : chlorhydrate du 5-[8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphthalèn-2-yloxy]hexanoate d'éthyle



20

2

- 25 Le composé **2** est préparé suivant la même procédure que **1** à partir des réactifs suivants : 8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphthalèn-2-ol (**1A**) (659 mg; 2.72 mmol); 6-bromohexanoate d'éthyle (1.2 ml; 6.81 mmol); carbonate de potassium (1.25 g; 6.81 mmol); iodure de potassium (50 mg; 0.30 mmol); méthyléthylcétone (25 ml).

*Masse obtenue* : 734 mg (Rdt : 70%)

Le chlorohydrate du composé **2** est obtenu par ajout d'une solution de chlorure d'hydrogène dans l'éther éthylique sur une solution du composé dans le dichlorométhane.

*Analyse élémentaire pour* :  $C_{23}H_{32}N_2O_3 \cdot HCl$

5 *Calculée* : C 65.62; H 7.90; N 6.65; Cl 8.42; *Expérimentale* : C 64.95; H 7.87; N 6.52; Cl 8.34

*Masse (DCI-NH<sub>3</sub>)* : 385 (MH<sup>+</sup>)

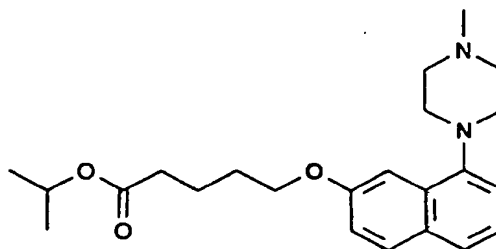
*IR (KBr)* : 3458, 2939, 2664, 2586, 1730, 1626, 1597, 1460

10 *RMN 1H* : (DMSO) 1.17 (t,3H); 1.47-1.83 (m,6H); 2.35 (t,2H); 2.85 (s,3H); 3.34 (M,8H); 4.09 (m,4H); 7.12-7.36 (m,4H); 7.58 (d,1H); 7.83 (d,1H); 11.17 (M,1H).

*Point de fusion* : 86°C

**EXEMPLE 3** : fumarate du 5-[8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphtalèn-2-yloxy]pentanoate d'isopropyle

15



3

20 **3A** : 5-bromopentanoate d'isopropyle

L'isopropanol (1.4 ml; 15.0 mmol) est ajouté à une solution de chlorure de 5-bromopentanoyl (2 ml; 15 mmol) dans le dichlorométhane (50 ml) à 0°C et sous atmosphère d'azote. La triéthylamine (3.35 ml; 15 mmol) est ensuite additionnée goutte à goutte au mélange réactionnel. Celui-ci est ramené à

25 température ambiante et agité pendant 3 h. Après ce temps, le dichlorométhane est évaporé. L'huile obtenue est diluée avec de l'acétate d'éthyle puis lavée avec de l'eau. La phase organique est séparée, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée.

*Masse obtenue* : 3.2 g (Rdt : 95%)

30

*RMN 1H* ( $CDCl_3$ ) : 1.22 (d,6H); 1.43-1.55 (M,4H); 2.26 (t,2H); 3.40 (t,2H); 5.00 (sept.,1H).

3 : Le composé 3 est obtenue suivant la même procédure que 1 à partir des réactifs suivants : 8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphthalène-2-ol 1A (520 mg; 2.15 mmol); 5-bromopentanoate d'isopropyle 3A (721 mg; 3.23 mmol); carbonate de potassium (720 mg; 5.2 mmol); iodure de potassium (40 mg; 0.24 mmol); méthyléthylcétone (10 ml).

*Masse obtenue* : 473 mg (Rdt : 57%)

Le fumarate est obtenu suivant la même méthode que pour 1.

10 *Analyse élémentaire pour*  $C_{23}H_{32}N_2O_3 \cdot C_4H_4O_4$

*Calculée* : C 64.78; H 7.25; N 5.60; *Expérimentale* : C 63.41; H 7.15; N 5.34

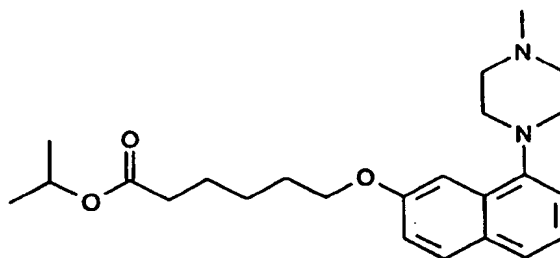
*Masse* ( $DCI/NH_3$ ) : 385 ( $MH^+$ ), 382, 365

*IR* (KBr) : 3445, 1722, 1107

15 *RMN 1H* : (DMSO) 1.14 (d,6H); 1.76 (M,4H), 2.42 (m,5H), 2.80 (M,4H); 3.05 (M,4H); 4.05 (M,2H); 4.85 (sept.,1H); 6.57 (s,2H); 7.07-7.81 (m,6H).

*Point de fusion* : 128-131°C

20 **EXEMPLE 4** : 6-[8-(méthylpipérazin-1-yl)naphthalène-2-yloxy]hexanoate d'isopropyle



4

25

**4A** : 6-bromohexanoate d'isopropyle

Le composé 4A est préparé suivant la même procédure que 3A à partir des réactifs suivants : chlorure de 6-bromohexanoyle (2.15 ml; 14.05 mmol); isopropanol (1.3 ml; 14.05 mmol); triéthylamine (2.9 ml; 14.05 mmol);  
30 dichlorométhane (50 ml).

*Masse obtenue* : 2.93 g (Rdt : 88%)

*RMN 1H (DMSO)* : 1.15 (d,6H); 1.24-1.36 (M,4H); 1.78 (q,2H); 2.23 (t,2H); 3.53 (t,2H); 4.86 (sept.,1H).

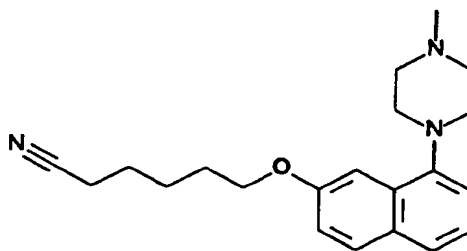
4 : Le composé 4 est préparé suivant la même procédure que 1 à partir des réactifs suivants : 8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphthalèn-2-ol **1A** (508 mg; 2.1 mmol); 6-bromohexanoate d'isopropyle (723 mg; 3.05 mmol); carbonate de potassium (717 mg; 5.19 mmol); iodure de potassium (41 mg; 0.25 mmol); méthyléthylcétone (10 ml).

*Masse obtenue* : 466 mg (Rdt : 56 %)

10 *RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>)* : 1.22 (d,6H); 1.30-1.95 (m,6H); 2.32 (t,2H); 2.42 (s, 3H); 2.71 (M,4H); 3.12 (M,4H); 4.09 (t,2H); 5.00 (sept.,1H); 7.06-7.13 (m,2H); 7.25 (dd,1H); 7.47 (m,2H); 7.70 (d,1H).

**EXEMPLE 5** : fumarate du 6-[8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphthalèn-2-yloxy]hexanenitrile

15



5

20 Le composé 5 est préparé suivant la même procédure qui pour le composé 1 à partir des réactifs suivants : 8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphthalèn-2-ol **1A** (488 mg; 2 mmol); 6-bromohexanenitrile (750 mg; 4.26 mmol), carbonate de potassium (690 mg; 5 mmol), iodure de potassium (35 mg; 0.21 mmol); méthyléthylcétone (10 ml).

25 *Masse obtenue* : 361 mg (Rdt : 53%)

Le fumarate est obtenu suivant le même méthode que pour 1.

*Analyse élémentaire pour C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O-C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>*

*Calculée* : C 66.21; H 6.89; N 9.26; *Expérimentale* : C 66.12; H 6.95; N 9.31

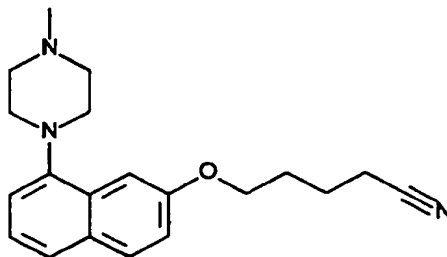
*IR(KBr)* : 3433, 2936, 2864, 2828, 2473, 1701, 1622, 1597, 1460

30

RMN  $^1\text{H}$  : (DMSO) 1.58-1.88 (m, 6H); 2.45 (s, 3H); 2.57 (t, 2H); 2.84 (M, 4H); 3.08 (M, 4H); 4.13 (t, 2H); 6.60 (s, 2H); 7.10-7.84 (m, 6H).

Point de fusion : 160°C

**EXEMPLE 6** : fumarate du 5-[8-(méthylpipérazin-1-yl)naphtalèn-2-yloxy]pentanenitrile



**6**

10

Le composé **6** est préparé suivant la même procédure que **1** à partir des réactifs suivants : 8-(4-méthylpipérazine-1-yl)naphtalèn-2-ol **1A** (2.5 g; 10.3 mmol); 5-bromopentanenitrile (3 ml; 26 mmol), carbonate de potassium (3.6 g; 26 mmol), iodure de potassium (436 mg; 2.6 mmol); méthyléthylcétone (50 ml).

15

Masse obtenue : 1.8 g (Rdt : 54%)

Le fumarate est obtenu suivant la même méthode que pour **1**.

Analyse élémentaire pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}-\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$

Calculée : C 65.59; H 6.65; N 9.56; Expérimentale : C 65.52; H 6.71; N

20

9.44

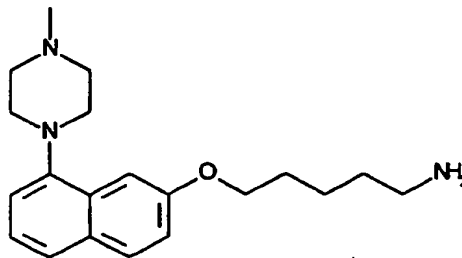
Masse (DCI- $\text{NH}_3$ ) : 324 ( $\text{MH}^+$ )

IR (KBr) : 3429, 1680, 1624

RMN  $^1\text{H}$  : (DMSO) 1.85 (M, 4H); 2.44 (s, 3H); 2.62 (t, 2H); 2.82 (M, 4H); 3.07 (M, 4H); 4.15 (t, 2H); 6.59 (s, 2H); 7.10-7.84 (m, 6H).

25

Point de fusion : 182-183°C

**EXEMPLE 7 : difumarate de la 5-[8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphtalène-2-yloxy]pentylamine**

5

7

Une solution d'hydruure de lithium et d'aluminium dans le tétrahydrofurane (1 M; 1.62 ml; 1.62 mmol) est ajoutée lentement à une solution du composé 6 (1.05 g; 3.25 mmol) dans le tétrahydrofurane (20 ml) à 0°C et sous atmosphère d'azote. Après 15 mn, le mélange réactionnel est ramené à température ambiante et agité pendant 2 h. Après ce temps, il est hydrolysé avec une solution de soude 1 M puis filtré sur célite. Les sels sont rincés plusieurs fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases du filtrat sont alors séparées et la phase organique est lavée deux fois avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées.

Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane, méthanol, ammoniac.

Masse obtenue : 527 mg (Rdt : 49%).

Le difumarate est obtenu par addition de 1.8 équivalent d'acide fumarique à une solution du composé 7 dans le méthanol chaud. Après évaporation du méthanol, le sel est cristallisé dans l'éther éthylique.

Analyse élémentaire pour :  $C_{20}H_{29}N_3O \cdot 2C_4H_4O_4 \cdot 0.5H_2O$

Calculée : C 59.14; H 6.74; N 7.39; Expérimentale : C 58.95; H 7.11; N 7.40

Masse (DCI/ $NH_3$ ) : 328 ( $MH^+$ )

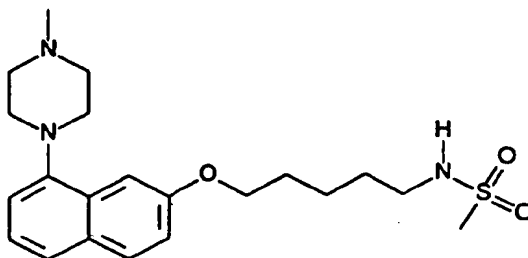
IR (KBr) : 3431, 2941, 1678, 1624, 1599, 1464

RMN 1H : (DMSO) 1.07-1.83 (M, 6H); 2.37 (s, 3H); 2.71 (M, 4H); 2.84 (t, 2H); 3.05 (M, 4H); 4.11 (t, 2H); 6.53 (s, 4H); 7.10-7.84 (m, 6H).

Point de fusion : 152-154°C



**EXEMPLE 8** : fumarate de la N-{5-[8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphtalène-2-yloxy]pentyl}méthanesulfonamide



5

8

Une solution du composé 7 (330 mg; 1.06 mmol) dans le dichlorométhane (10 ml) contenant de la triéthylamine (220  $\mu$ l; 1.6 mmol) est refroidie à 0°C sous atmosphère d'azote. Le chlorure de mésyle (100  $\mu$ l; 1.27 mmol) est ensuite ajouté au mélange réactionnel. Celui-ci est agité 15 mn à 0°C puis il est dilué avec de l'eau. Les phases sont séparées et la phase organique est lavée deux fois avec une solution saturée en chlorure de sodium. Elle est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée.

Le brut obtenu est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) de dichlorométhane, méthanol, ammoniac.

*Masse obtenue* : 300 mg (Rdt : 62%)

Le fumarate est obtenu suivant la même méthode que 1.

*Analyse élémentaire pour* :  $C_{21}H_{31}N_3O_3S \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.15C_4H_{10}O$

*Calculée* : C 57.56; H 6.76; N 8.06; *Expérimentale* : C 57.39; H 7.05; N 8.00

*Masse (DCI/NH<sub>3</sub>)* : 406 (MH<sup>+</sup>)

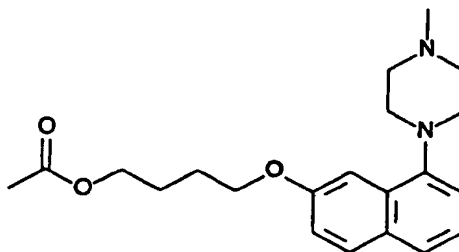
*IR (KBr)* : 3429, 2945, 2866, 1624, 1597, 1458

*RMN 1H* : (DMSO) 1.52 (M, 4H); 1.79 (M, 2H); 2.38 (s, 3H); 2.74 (M, 4H);

2.86 (s, 3H); 2.96 (M, 6H); 4.08 (t, 2H); 6.57 (s, 2H); 6.93-7.80 (m, 6H).

*Point de fusion* : 104-106°C

**EXEMPLE 9** : fumarate de l'acétate de 4-[8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphtalèn-2-yloxy]butyle



5

9

Le composé **9** est préparé suivant la même procédure que **1** à partir des réactifs suivants : 8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphtalèn-2-ol **1A** (507 mg; 2.1 mmol); acétate de 4-bromobutyle (606  $\mu$ l; 4.2 mmol); carbonate de potassium (725 mg; 5.25 mmol); iodure de potassium (35 mg; 0.21 mmol); méthyléthylcétone (10 ml).

*Masse obtenue* : 319 mg (Rdt : 43%)

Le fumarate est obtenu suivant la même méthode que **1**.

15 *Analyse élémentaire pour* :  $C_{21}H_{28}N_2O_3 \cdot C_4H_4O_4$

*Calculée* : C 63.55; H 6.83; N 5.93; *Expérimentale* : C 63.63; H 6.88; N 5.92

*Masse (DCI/ $NH_3$ )* : 357 ( $MH^+$ )

*IR (KBr)* : 3437, 2949, 2833, 2473, 1732, 1251

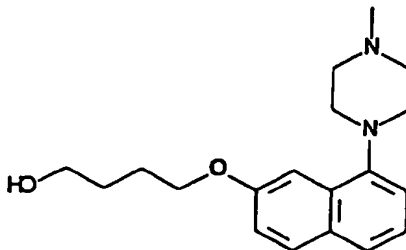
20 *RMN  $^1H$*  : (DMSO) 1.84 (M,4H); 2.03 (s,3H); 2.44 (S,3H); 2.82 (M,4H); 3.07 (M,4H); 4.11 (M,4H); 6.61 (s,2H); 7.10-7.85 (m,6H).

*Point de fusion* : 138°C

25

30

**EXEMPLE 10 : fumarate du 4-[8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphtalèn-2-yloxy]butan-1-ol**



5

10

Quelques gouttes de soude concentrée sont ajoutées à une solution aqueuse de fumarate du composé 2. Cette solution est ensuite extraite trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées.

Le fumarate de l'alcool obtenu est préparé suivant la même méthode que pour 1.

*Analyse élémentaire pour : C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>*

15 *Calculée : C 64.17; H 7.02; N 6.51; Expérimentale : C 63.46; H 6.97; N 6.39*

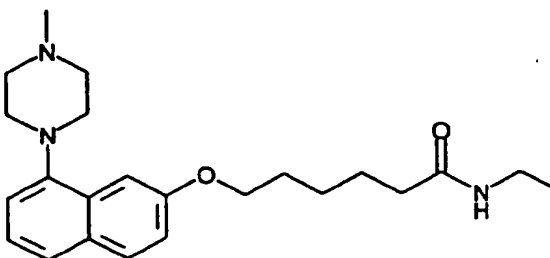
*Masse (DCI/NH<sub>3</sub>) : 314 (MH<sup>+</sup>)*

*IR (KBr) : 3406, 2953, 2866, 2687, 1686, 1624*

20 *RMN 1H : (DMSO) 1.58-1.86 (m,4H); 2.43 (s,3H); 2.82 (M,4H); 3.05 (M,4H); 3.48 (t,2H); 4.10 (t,2H); 6.58 (s,2H); 7.08-7.82 (m,6H).*

*Point de fusion : 154°C*

**EXEMPLE 11** : fumarate de la N-éthyl-6-[8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphtalèn-2-yloxy]hexanamide



5

11

**11A : N-éthyl-6-bromohexanamide**

Le chlorhydrate de l'éthylamine (1.72 g; 14.05 mmol) est ajouté à une solution de chlorure de 6-bromohexanoyle (2.15 ml; 14.05 mmol) dans le dichlorométhane (50 ml) à 0°C et sous atmosphère d'azote. La triéthylamine (5.9 ml; 42.15 mmol) est ensuite additionnée goutte à goutte au mélange réactionnel. Celui-ci est ramené à température ambiante et agité pendant 5 h. Après ce temps, le dichlorométhane est évaporé et l'huile obtenue est redissoute dans l'acétate d'éthyle. Elle est ensuite lavée avec de l'eau puis avec une solution de soude 2N. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée.

**Masse obtenue : 2.57 g (Rdt : 83%)**

20 *RMN 1H (DMSO)* : 0.98 (t,3H); 1.29-1.57 (M,4H); 1.78 (q,2H); 2.03 (t,2H); 3.07 (m,2H); 3.51 (t,2H); 7.76 (M,1H);

**11** : le 8-(4-méthylpipérazine-1-yl)naphthalène-2-ol **1A** (500 mg; 2.07 mmol) et le N-éthyl-6-bromohexanamide **11A** (716 mg; 3.1 mmol) sont agités à température ambiante et sous atmosphère d'azote en présence de carbonate de césium (1 g; 3.1 mmol) dans le diméthylformamide (30 ml). Après 12 h, le mélange réactionnel est dilué avec de l'eau puis extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées puis lavées deux fois avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées.

Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) de  
30 dichlorométhane, méthanol, ammoniac.

Masse obtenue : 530 mg (Rdt : 67%)

Le fumarate est obtenu suivant la même méthode que pour 1.

Analyse élémentaire pour  $C_{23}H_{33}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$

Calculée : C 64.91; N 7.46; N 8.41; Expérimentale : C 64.40; H 7.45; N

5 8.34

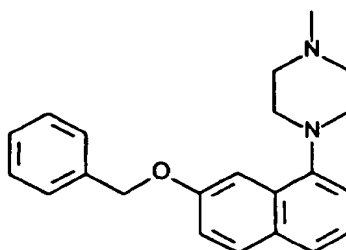
Masse (DCI/ $NH_3$ ) : 384 ( $MH^+$ )

IR (KBr) : 3285, 3071, 2937, 2868, 1707, 1645

RMN  $^1H$  : (DMSO) 0.98 (t,3H); 1.42-1.81 (M,6H); 2.07 (t,2H); 2.42  
10 (s,3H); 2.80 (M,4H); 3.04 (M,6H); 4.07 (t,2H); 6.57 (s,2H); 7.07-7.81  
(m,7H).

Point de fusion : 111-112°C

**EXEMPLE 12** : fumarate de la 1-(7-benzyloxynaphtalèn-1-yl)-4-méthylpipérazine



15

12

Une solution de 8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphtalèn-2-ol **1A** (324 mg; 1.34  
20 mmol) dans le tétrahydrofurane (5 ml) est cannulée sur une suspension  
d'hydru de sodium (60%; 59 mg; 1.47 mmol) dans le tétrahydrofurane (5  
ml) à 0°C et sous atmosphère d'azote. Avant l'addition du bromure de  
benzyle (175  $\mu$ l; 1.47 mmol), le mélange réactionnel est agité à 0°C pendant  
30 mn. Il est ensuite agité pendant 12 h à température ambiante. Après ce  
25 temps, il est dilué avec de l'eau et extrait trois fois avec de l'acétate  
d'éthyle. Les phases organiques réunies sont alors lavées avec une solution  
saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et  
concentrées. Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange  
(95/5/1) de dichlorométhane, méthanol, ammoniacque.

30

*Masse obtenue* : 189 mg (Rdt : 42%)

Le fumarate est obtenu suivant la même méthode que pour 1.

*Analyse élémentaire pour* :  $C_{22}H_{24}N_2O \cdot C_4H_4O_4$

*Calculée* : C 69.63; H 6.29; N 6.15; *Expérimentale* : C 68.73; H 6.28; N 6.12

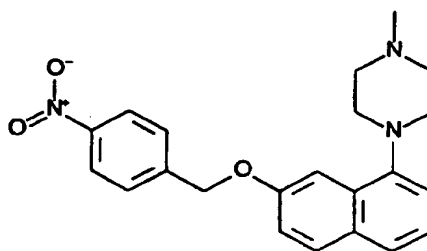
*Masse (DCI/NH<sub>3</sub>)* : 333 (MH<sup>+</sup>), 241

*IR(KBr)* : 3431, 3030, 2841, 2498, 1701, 1599

*RMN 1H* : (DMSO) 2.51 (s,3H); 2.94 (M,4H); 3.56 (M,4H); 5.28 (s,2H); 6.55 (s,2H); 7.08-7.85 (m,11H).

*Point de fusion* : 218°C

**EXEMPLE 13** : fumarate de la 1-méthyl-4-[7-(4-nitrobenzyloxy)naphtalèn-1-yl]pipérazine



**13**

Le composé **13** est préparé suivant la même procédure que **12** à partir des réactifs suivants : 8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphtalèn-2-ol **1A** (500 mg; 2.1 mmol); bromure de 4-nitrobenzyle (450 mg; 2.1 mmol); hydrure de sodium (60%; 90 mg; 2.27 mmol); tétrahydrofurane (10 ml).

Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (97/3/1) de dichlorométhane, méthanol, ammoniac.

*Masse obtenue* : 413 mg (Rdt : 52%)

Le fumarate est obtenu avec la même méthode que pour 1.

*Analyse élémentaire pour* :  $C_{22}H_{23}N_3O_3 \cdot C_4H_4O_4$

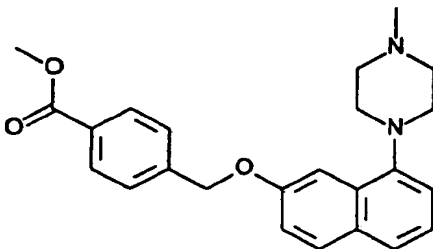
*Calculée* : C 63.28; H 5.51; N 8.51 *Expérimentale* : C 62.23; H 5.58; N 8.59

*Masse (DCI/NH<sub>3</sub>)* : 378 (MH<sup>+</sup>), 361, 348, 241

*RMN 1H* : (DMSO) 2.38 (s,3H); 2.67 (M,4H); 2.95 (M,4H); 5.46 (s,2H); 6.59 (s,2H); 7.07-8.30 (m,10H).

*Point de fusion* : 228°C

**EXEMPLE 14** : fumarate du 4-[8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphtalèn-2-yloxy]méthyl]benzoate de méthyle



14

10

Le composé **14** est préparé suivant la même procédure que **12** à partir des réactifs suivants : 8-(4-méthylpipérazine-1-yl)naphtalèn-2-ol **1A** (525 mg; 2.17 mmol); 4-bromométhylbenzoate de méthyle (550 mg; 2.40 mmol); hydrure de sodium (60%; 95 mg. 2.40 mmol); tétrahydrofurane (30 ml).

15 Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) de dichlorométhane, méthanol, ammoniac.

*Masse obtenue* : 479 mg (Rdt : 57%)

Le fumarate est obtenu suivant la même méthode que pour **1**.

*Analyse élémentaire pour* : C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

20 *Calculée* : C 66.39; H 5.97; N 5.53; *Expérimentale* : C 66.16; H 5.93; N 5.39

*Masse (DCI/NH<sub>3</sub>)* : 392 (MH<sup>+</sup>), 243

*IR (KBr)* : 3418, 2953, 2829, 2471, 1716, 1597

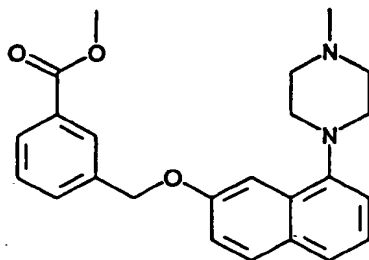
*RMN 1H* : (DMSO) 2.36 (s,3H); 2.64 (M,4H); 2.93 (M,4H); 3.83 (s,3H);

25 5.36 (s,2H); 6.57 (s,2H); 7.04-8.00 (m,10H).

*Point de fusion* : 172-173°C

30

**EXEMPLE 15 : fumarate du 3-[8-(méthylpipérazin-1-yl)naphtalèn-2-yloxyméthyl]benzoate de méthyle**



5

15

Le composé **15** est préparé suivant la même procédure que **1** à partir des réactifs suivants : 8-(4-méthylpipérazine-1-yl)naphtalèn-2-ol **1A** (502 mg; 2.07 mmol); 3-bromométhylbenzoate de méthyle (533 mg; 2.3 mmol);

hydrure de sodium (60%; 91 mg; 2.28 mmol); tétrahydrofurane (35 ml).

Le brut est purifié avec un mélange (95/5/1) de dichlorométhane, méthanol, ammoniacque.

*Masse obtenue* : 364 mg (Rdt : 45%)

Le fumarate est obtenu suivant la même méthode que pour **1**.

*Analyse élémentaire pour* :  $C_{24}H_{26}N_2O_3 \cdot 1.5C_4H_4O_4$

*Calculée* : C 63.82; H 5.71; N 4.96; *Expérimentale* : C 63.65; H 5.90; N 5.09

*Masse (DCI/NH<sub>3</sub>)* : 391 (MH<sup>+</sup>)

*IR (KBr)* : 3447, 2953, 2835, 2598, 1713, 1622, 1595

*RMN 1H (DMSO)* : 2.41 (s,3H); 2.71 (m,4H); 2.95 (m,4H); 3.87 (s,3H); 5.39 (s,2H); 6.60 (s,3H); 7.07-7.94 (m,9H); 8.11 (s,1H).

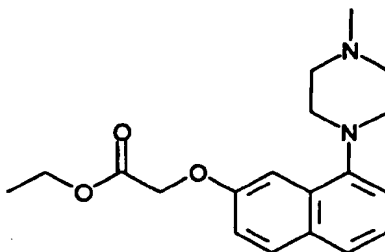
*Point de fusion* : 180°C (déc.)

25

30



**EXEMPLE 16 : fumarate du 2-[8-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)naphtalèn-2-yloxy]acétate d'éthyle**



16

Le composé **16** est préparé suivant la même procédure que **12** à partir des réactifs suivants : 8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphtalèn-2-ol **1A** (469 mg; 1.94 mmol); bromoacétate d'éthyle (235  $\mu$ l; 2.13 mmol); tétrahydrofurane (12 ml).

Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (97/3/1) de dichlorométhane, méthanol, ammoniac.

*Masse obtenue* : 475 mg (Rdt : 75%)

Le fumarate est obtenu suivant la même méthode que pour **1**.

*Analyse élémentaire pour* : C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

*Calculée* : C 62.15; H 6.35; N 6.30; *Expérimentale* : C 61.75; H 6.40; N 6.26

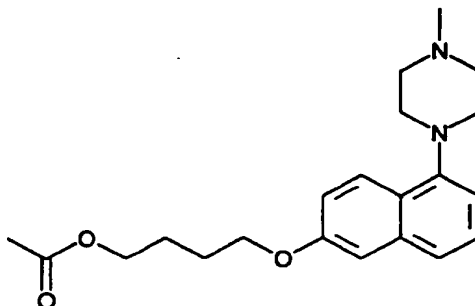
*Masse (DCI/NH<sub>3</sub>)* : 329 (MH<sup>+</sup>), 315, 241

*IR (KBr)* : 3441, 2932, 2685, 1738, 1686

*RMN 1H* : (DMSO) 1.25 (t, 3H); 2.41 (s, 3H); 2.75 (m, 4H); 3.02 (m, 4H); 4.20 (q, 2H); 4.92 (s, 2H); 6.60 (s, 2H); 7.10-7.33 (m, 4H); 7.56 (d, 1H); 7.84 (d, 1H).

*Point de fusion* : 156°C

**EXEMPLE 17** : fumarate de l'acétate de 4-[8-(méthylpipérazin-1-yl)naphtalèn-3-yloxy]butyle



5

17

**17A** : 8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphtalèn-3-ol

Le composé **17A** est préparé suivant la même procédure que **1A** à partir des réactifs suivants : 8-amino-naphtalèn-3-ol (10 g; 62.2 mmol), hydrochlorure de la 2-chloro-N-(chloroéthyl)-N-méthyléthylamine (11.8 g; 61.3 mmol); carbonate de sodium (3.32 g; 31.3 mmol); butan-1-ol (200 ml).

Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (96/4/1) de dichlorométhane, méthanol, ammoniacque.

**Masse obtenue** : 5.63 g (Rdt : 37%)

**RMN 1H (DMSO)** : 2.27 (s,3H); 2.57 (M,4H); 2.97 (M,4H); 6.83-7.36 (m,5H); 7.93 (d,1H); 9.66 (M,1H).

**17** : Le composé **17** est préparé suivant la même procédure que **11** à partir des réactifs suivants : 8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphtalèn-3-ol **17A** (580 mg; 2.4 mmol); 4-bromobutylacétate (690  $\mu$ l; 4.8 mmol), carbonate de césium (1.56 g; 4.8 mmol); diméthylformamide (40 ml).

Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) de dichlorométhane, méthanol, ammoniacque.

**Masse obtenue** : 657 mg (Rdt : 77%)

Le fumarate est préparé suivant la même procédure que **1**.

**Analyse élémentaire pour** : C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

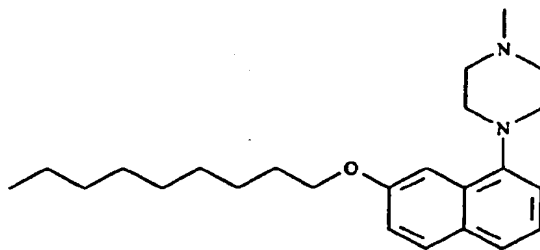
**Calculée** : C 63.55; H 6.83; N 5.93; **Expérimentale** : C 63.34; H 6.88; N 5.85

*IR (KBr)* : 3437, 2955, 2581, 1736, 1701, 1624, 1250

*RMN <sup>1</sup>H* : (DMSO) 1.81 (M,4H); 2.02 (s,3H); 2.44 (s,3H); 2.82 (M,4H); 3.08 (M,4H); 4.11 (M,4H); 6.60 (s,2H); 6.98 (d,1H); 7.13-7.53 (m,4H); 8.00 (d,1H).

5 *Point de fusion* : 134°C

**EXEMPLE 18** : fumarate du 1-[8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphtalèn-2-yloxy]nonane



**18**

10

Le composé **18** est préparé suivant la même procédure que **11** à partir des réactifs suivants : 8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphtalèn-2-ol (**1A**) (505 mg; 2.09 mmol); 1-bromononane (480 µl; 2.5 mmol); carbonate de césium (1.02 g; 3.1 mmol); diméthylformamide (20ml).

15

Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) de dichlorométhane, méthanol, ammoniacque.

*Masse obtenue* : 505 mg (Rdt : 66%).

20

Le fumarate est obtenu suivant la même méthode que pour le composé **1**.

*Analyse élémentaire pour* : C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O-C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

*Calculée* : C 69.39; H 8.32; N 5.78; *Expérimentale* : C 69.10; H 8.33; N 5.76

25

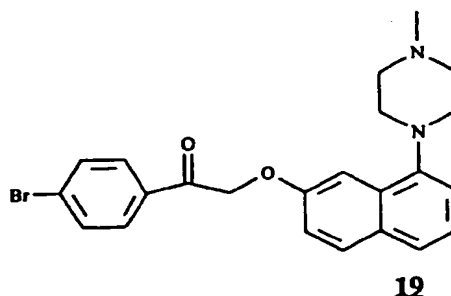
*Masse (DCI-NH<sub>3</sub>)* : 369 (MH<sup>+</sup>).

*IR (KBr)* : 3427, 2928, 2855, 1686, 1624, 1458

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO) : .84 (m,3H); 1.25 (M,12H); 1.73 (m,2H); 2.37 (s,3H); 2.73 (M,4H); 3.28 (M,4H); 4.07 (t,6.3 Hz,2H); 6.57 (s,2H); 7.06-7.37 (m,4H); 7.50 (d,8.1 Hz,1H); 7.77 (d,8.9 Hz,1H).

5 *Point de fusion* : 142°C

**EXEMPLE 19** : fumarate du  $\alpha$ -[8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphthalèn-2-yloxy]-4-bromoacétophénone



Le composé **19** est préparé suivant la même procédure que **11** à partir des réactifs suivants : 8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphthalèn-2-ol (**1A**) (2.208 g; 9.12 mmol); 4, $\alpha$ -dibromoacétophénone (5.07g; 18.24 mmol); carbonate de césium (8.9 g; 27.4 mmol); diméthylformamide (80 ml).  
Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) puis (90/9/1) de dichlorométhane, méthanol, ammoniac.

20 *Masse obtenue* : 2.82 g (Rdt : 70%).

Le fumarate est obtenu suivant la même méthode que pour le composé **1**.

*Analyse élémentaire pour* :  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_2 \cdot 0.7\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$

25 *Calculée* : C 59.11; H 5.04; N 5.34; *Expérimentale* : C 59.28; H 4.95; N 5.29.

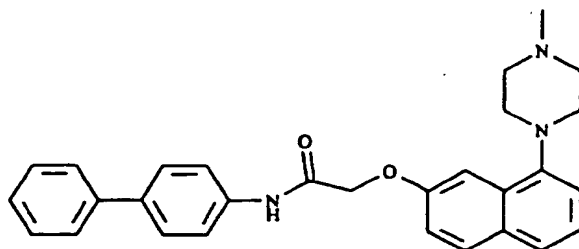
*Masse (DCI-NH<sub>3</sub>)* : 439 (MH<sup>+</sup>), 361, 243.

*IR (KBr)* : 3426, 3053, 2833, 1697, 1568

*RMN 1H* (DMSO) : 2.16 (s,3H); 2.33 (M,4H); 2.89 (M,4H); 5.74 (s,2H); 6.62 (s,1.4H); 7.04-7.31 (m,4H); 7.54 (d,8 Hz,1H); 7.84 (m,3H); 8.05 (d,8.5 Hz,2H).

5 *Point de fusion* : 185°C

**EXEMPLE 20** : fumarate du N-biphényl- $\alpha$ -[8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphtalèn-2-yloxy]acétamide



10

**20**

**20A** : 2-[8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphtalèn-2-yloxy]acétate de méthyle

Le composé **20A** est préparé suivant la même procédure que **12** à partir des réactifs suivants : 8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphtalèn-2-ol **1A** (1.527g;6.31mmol); bromoacétate de méthyle (630 $\mu$ l;6.4mmol); hydru

15 de sodium (60%;280mg; 6.9mmol), tétrahydrofurane (50 ml).  
Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (97/3/1) de dichlorométhane, méthanol, ammoniacque.

20 *Masse obtenue* : 1.27 g (Rdt : 64%).

*RMN 1H* (DMSO) : 2.43 (s,3H); 2.71 (M,4H); 3.11 (M,4H); 3.83 (s,3H); 4.79 (s,2H); 7.11 (d,7.2 Hz,1H); 7.20 (dd, 2.6 et 9.0 Hz,1H); 7.31 (d,7.6 Hz,1H); 4.47 (m,2H); 7.75 (d,8.9 Hz,1H).

25

**20** : Le composé **20A** est porté au reflux d'une solution de soude (160 mg,4 mmol) dans un mélange méthanol/eau (10ml + 10ml).Après 12 h, le mélange est refroidi , acidifié avec une solution 5M d'acide chlorhydrique puis évaporé à sec. Le solide obtenu est dissous dans la pyridine (10ml) puis  
30 le chlorure de thionyle (95 $\mu$ l;1.3mmol) est ajouté goutte à goutte à 0°C. Le

mélange réactionnel, ramené à température ambiante est agité pendant 2h avant l'ajout du 4-aminobiphényle (220mg;1.3mmol). Il est ensuite chauffé à 80°C pendant plusieurs jours.

Le brut réactionnel, après évaporation de la pyridine est directement  
5 imprégné sur silice puis chromatographié avec un mélange 98/2/0.5 puis 95/5/1 de dichlorométhane, méthanol, ammoniac.

*Masse obtenue* : 185 mg (Rdt : 31%).

10 Le fumarate est obtenu suivant la même méthode que pour le composé 1.

*Analyse élémentaire pour* :  $C_{29}H_{29}N_3O_2 \cdot 1.5 C_4H_4O_4 \cdot 0.25 H_2O$

*Calculée* : C 66.71;H 5.68;N 6.67; *Expérimentale* : C 66.62;H 5.72;N 7.04.

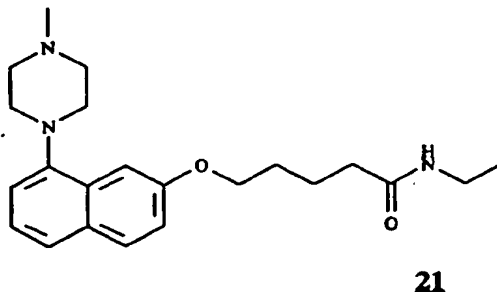
15 *Masse (DCI-NH<sub>3</sub>)* : 452(MH<sup>+</sup>).

*IR (KBr)* : 3397,3030,2835,1686,1597,1508

*RMN 1H (DMSO)* : 2.22 (s,3H); 2.57 (M,4H); 2.94 (M,4H); 4.86 (s,2H);  
20 6.57 (s,2H); 7.04-8.07 (m,15H); 10.38 (s,1H).

*Point de fusion* : 124°C

25 **EXEMPLE 21** : fumarate du N-éthyl-5-[8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphtalène-2-yloxy]pentanamide



30 **21A** : N-éthyl-5-bromopentanamide

Le chlorure de 5-bromopentanoyl (4ml;29.9mmol) est ajouté goutte à goutte à une solution d'éthylamine (2.2ml;33mmol) et de triéthylamine (4.6ml;33mmol) dans le dichlorométhane (150ml) à 0°C. Après 15 mn, la solution est diluée avec de l'eau. Les phases sont ensuite séparées et la phase  
5 organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec de l'acétate d'éthyle.

*Masse obtenue* : 6.2g (Rdt quantitatif).

10 *RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>)* : 1.14 (t,7.3Hz,3H); 1.85 (M,4H); 2.20 (t,7.3 Hz,2H); 3.29 (qd,7.3 et 1.5 Hz,2H); 3.42 (t,6.3 Hz,2H); 5.57 (M,1H).

**21** : Le composé **21** est préparé suivant la même procédure que **11** à partir des réactifs suivants : 8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphthalèn-2-ol (**1A**)  
15 (500mg;2.05mmol); **21A** (640mg;3.07mmol); carbonate de césium (1.33g;4.1mmol); diméthylformamide (10 ml).

Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) de dichlorométhane, méthanol, ammoniacque.

20 *Masse obtenue* : 640 mg (Rdt : 85%).

Le fumarate est obtenu suivant la même méthode que pour le composé **1**.

*Analyse élémentaire pour* : C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

25 *Calculée* : C 64.31;H 7.26;N 8.65; *Expérimentale* : C 64.09;H 7.23;N 8.60.

*Masse (DCI-NH<sub>3</sub>)* : 370 (MH<sup>+</sup>).

*IR (KBr)* : 3289,3063,2936,2872,1707,1639,1458

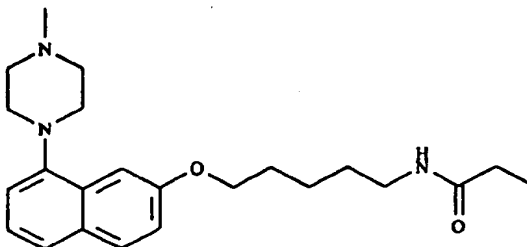
30

*RMN 1H (DMSO)* : 1.00 (t, 7.15 Hz,3H); 1.72 (m,4H); 2.14 (t, 6.5 Hz, 2H); 2.42 (s,3H); 2.80 (M,4H); 3.06 (M,6H); 4.09 (td, 2H); 6.59 (s,2H); 7.10 (d,7.7 Hz,1H); 7.15 (dd,2.4 et 8.9 Hz,1H); 7.26 (t,7.5 Hz); 7.39 (d,2.3 Hz,1H); 7.53 (d, 8.0 Hz,1H); 7.80 (d, 8.9 Hz, 2H).

35

*Point de fusion* : 102°C

**EXEMPLE 22 : fumarate du N-{5-[8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphthalèn-2-yloxy]pentyl}propanamide**



5

22

Le composé **22** est préparé suivant la même procédure que le composé **21A** à partir des réactifs suivants : Chlorure de propionyle (140 $\mu$ l;1.6mmol); composé **7** (434mg;1.33mmol); triéthylamine (275 $\mu$ l;1.98mmol). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane,méthanol,ammoniaque.

15

*Masse obtenue* : 459 mg (Rdt : 90%).

Le fumarate est obtenu suivant la même méthode que pour le composé **1**.

*Analyse élémentaire pour* : C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

*Calculée* : C 64.91;H 7.46;N 8.41; *Expérimentale* : C 64.39;H 7.60;N 8.33.

20 *Masse (DCI-NH<sub>3</sub>)* : 384 (MH<sup>+</sup>).

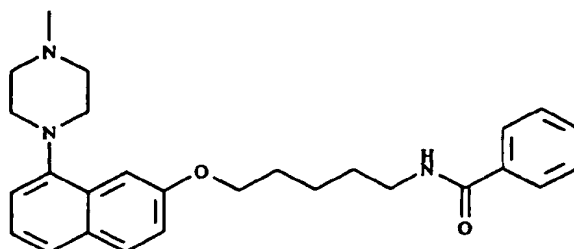
*IR (KBr)* : 3302,3074,2941,2870,1709,1655,1589

25 *RMN 1H* (DMSO) : .97 (t,7.7 Hz,3H); 1.46 (M,4H); 1.78 (m,2H); 2.07 (q,7.6 Hz,2H); 2.39 (s,3H); 2.76 (M,4H); 3.05 (M,6H); 4.07 (t,6.2 Hz,2H); 6.58 (s,2H); 7.09 (d,7.8 Hz,1H); 7.13 (dd,2.4 et 8.9 Hz,1H); 7.25 (t,7.5 Hz,1H); 7.38 (d,2.3 Hz,1H); 7.52 (d,7.9 Hz,1H); 7.76 (M,1H); 7.78 (d,8.9 Hz,1H).

30 *Point de fusion* : 122°C



**EXEMPLE 23 : fumarate du N-{5-[8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphtalène-2-yloxy]pentyl}benzamide**



5

**23**

Le composé **23** est préparé suivant la même procédure que le composé **21A** à partir des réactifs suivants : Chlorure de benzoyle (90 $\mu$ l; 0.76mmol); composé **7** (208mg; 0.64mmol); triéthylamine (132 $\mu$ l; 0.95mmol);  
 10 dichlorométhane (10ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane, méthanol, ammoniac.

*Masse obtenue* : 267 mg (Rdt : 97%).

15 Le fumarate est obtenu suivant la même méthode que pour le composé **1**.

*Analyse élémentaire pour* : C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>·0.5H<sub>2</sub>O

*Calculée* : C 66.89; H 6.88; N 7.55; *Expérimentale* : C 66.73; H 6.67; N 7.48.

20 *Masse (DCI-NH<sub>3</sub>)* : 432 (MH<sup>+</sup>).

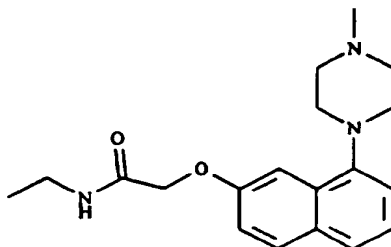
*IR (KBr)* : 3358, 2939, 1707, 1626

*RMN 1H* (DMSO) : 1.57 (M, 4H); 1.83 (M, 2H); 2.38 (s, 3H); 2.76 (M, 4H);  
 25 3.04 (M, 4H); 3.30 (m, 2H); 4.11 (t, 6.2 Hz, 1H); 6.59 (s, 2H); 7.10 (d, 7.9 Hz, 1H); 7.15 (dd, 2.4 et 8.9 Hz, 1H); 7.26 (t, 7.9 Hz, 1H); 7.39-7.55 (m, 5H); 7.78-7.86 (m, 3H); 8.49 (td, 1H).

*Point de fusion* : 70°C (amorphe)

30

**EXEMPLE 24 : fumarate du N-éthyl- $\alpha$ -[8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphthalèn-2-yloxy]acétamide**



5

24

Une solution de triméthylaluminium (2M dans le toluène; 2.5ml; 5mmol) est ajoutée goutte à goutte à une solution de chlorhydrate d'éthylamine (408mg; 5mmol) dans le dichlorométhane (10ml) à -10°C. Le mélange réactionnel est agité à cette température pendant 20mn puis 1h à température ambiante. Une solution du composé **22A** dans le dichlorométhane (10ml) est ensuite cannulée sur le mélange qui est alors porté au reflux. Après 12h, il est ramené à température ambiante avant l'addition d'une solution 3M d'hydroxyde de sodium. Les phases sont séparées et la phase aqueuse extraite deux fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée en chlorure de sodium puis séchées sur sulfate de magnésium. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) de dichlorométhane, méthanol, ammoniac.

20 *Masse obtenue* : 598 mg (Rdt : 73%).

Le fumarate est obtenu suivant la même méthode que pour le composé **1**.

*Analyse élémentaire pour* : C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

25 *Calculée* : C 62.29; H 6.59; N 9.47; *Expérimentale* : C 62.25; H 6.70; N 9.50.

*Masse (DCI-NH<sub>3</sub>)* : 328 (MH<sup>+</sup>).

IR (KBr) : 3420, 2976, 1662, 1597

30

*RMN 1H* (DMSO) : 1.06 (t, 7.1 Hz, 3H); 2.43 (s, 3H); 2.79 (M, 4H); 3.11 (M, 4H); 3.18 (m, 2H); 4.61 (s, 2H); 6.61 (s, 2H); 7.12 (d, 7.1 Hz, 1H); 7.23-7.37 (m, 3H); 7.56 (d, 8 Hz, 1H); 7.85 (d, 8.9 Hz, 1H); 8.23 td, 1H).

5 *Point de fusion* : 83°C (amorphe)

### RESULTATS BIOLOGIQUES

Les récepteurs humains 5HT<sub>1D</sub> $\alpha$  et 5HT<sub>1D</sub> $\beta$  ont été clonés selon les séquences publiées par M. Hamblin et M. Metcalf, Mol. Pharmacol.,  
10 40,143 (1991) et Weinshenk et coll., Proc. Natl. Acad. Sci. 89,3630 (1992). La transfection transitoire et la transfection permanente des gènes de ces récepteurs a été réalisée dans des lignées cellulaires Cos-7 et CHO-K<sub>1</sub> en utilisant un électroporateur.

La lignée cellulaire HeLa HA7 exprimant le récepteur 5HT<sub>1A</sub> humain a été  
15 obtenue de Tulco (Duke Univ., Durham, N.C., USA) et cultivée selon la méthode de Fargin et coll., J. Biol. Chem. 264,14848 (1989).

L'étude de la liaison des dérivés de la présente invention avec les récepteurs 5HT<sub>1D</sub> $\alpha$ , 5HT<sub>1D</sub> $\beta$  et 5HT<sub>1A</sub> humains a été réalisée selon la méthode décrite par P. Pauwels et C. Palmier (Neuropharmacology, 33,67,1994).

20 Les milieux d'incubation pour ces mesures de liaison comprennent 0.4 ml de préparation de membrane cellulaire, 0.05ml d'un ligand tritié [[3H]-5CT (concentration finale : 2nM) pour les récepteurs 5HT<sub>1D</sub> $\alpha$  et 5HT<sub>1D</sub> $\beta$  et [3H]-8OH-DPAT (concentration finale : 1 nM) pour le récepteur 5HT<sub>1A</sub>] et 0.05 ml de la molécule à tester (concentrations finales de 0.1 nM à 1000  
25 nM) ou 10  $\mu$ M (concentration finale) de sérotonine (5HT<sub>1D</sub> $\alpha$  et 5HT<sub>1D</sub> $\beta$ ) ou 1  $\mu$ M (concentration finale) de spiroxatrine (5HT<sub>1A</sub>).

L'étude de l'inhibition de la formation d'AMP cyclique (stimulée par la forskoline) médiée par le récepteur 5HT<sub>1D</sub> $\beta$  humain a été réalisée dans les cellules CHO-K1 transfectées par le récepteur selon la technique décrite  
30 préalablement pour le récepteur 5HT<sub>1B</sub> (P. Pauwels et C. Palmier, Neuropharmacology, 33,67,1994).

## RESULTATS OBTENUS

Exemples	Ki(nM)		
	5HT <sub>1D</sub> $\alpha$	5HT <sub>1D</sub> $\beta$	5HT <sub>1A</sub>
1	0.2	0.2	4.3
2	0.36	0.35	13
3	0.34	0.26	6.4
8	0.3	0.12	6.1
9	0.22	0.1	8.6
11	0.44	0.17	13.6
16	0.86	0.86	16.4

- 5 Les nouveaux dérivés de naphtylpipérazines faisant partie de cette invention sont des composés nouveaux ayant une très haute affinité et une très bonne sélectivité pour les récepteurs communément appelés 5HT<sub>1</sub> et plus particulièrement pour les récepteurs appelés 5HT<sub>1D</sub>, selon la nouvelle nomenclature récemment proposée par P. Humphrey, P. Hartig et D. Hoyer (TIPS, 14, 233-236, 1993).
- 10 En thérapeutique humaine, les composés de formule générale (I) selon l'invention sont particulièrement utiles pour le traitement et la prévention des désordres liés à la sérotonine au niveau du système nerveux central et du système vasculaire. Ces composés peuvent donc être utilisés dans le
- 15 traitement et la prévention de la dépression, des désordres compulsifs obsessionnels, de la boulimie, de l'agressivité, de l'alcoolisme, du tabagisme, de l'hypertension, de la nausée, du dysfonctionnement sexuel, du comportement asocial, de l'anxiété, de la migraine, de la spasticité, de la maladie d'Alzheimer et des troubles de la mémoire.
- 20 La présente invention concerne également les médicaments constitués par au moins un composé de formule (I) à l'état pur ou sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être employés par voie orale, nasale,
- 25 parentérale, rectale ou topique.
- Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est

- mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.
- 5 Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.
- 10 Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylène glycol, un polyéthylène glycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.
- 20 25 Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylène glycols.
- 30 Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.
- Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée ; elles sont généralement comprises entre 0,001 g et 1 g (de préférence comprises entre 0,005 g et 0,25 g) par jour de préférence par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 0,1 mg à 500 mg de substance active, de préférence de 1 mg à 50 mg.
- 35

- D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter. Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention
- 5 [dans ces exemples, le terme "composant actif" désigne un ou plusieurs (généralement un) des composés de formule (I) selon la présente invention] :

Comprimés

- On peut les préparer par compression directe ou en passant par une granulation au mouillé. Le mode opératoire par compression directe est
- 10 préféré mais il peut ne pas convenir dans tous les cas selon les doses et les propriétés physiques du composant actif.

*A - Par compression directe*

	mg	pour	1
comprimé			
15 composant actif		10,0	
cellulose microcristalline B.P.C.		89,5	
stéarate de magnésium		<u>0,5</u>	
		100,0	

- On passe le composant actif au travers d'un tamis à ouverture de maille de
- 20 250  $\mu$ m de côté, on mélange avec les excipients et on comprime à l'aide de poinçons de 6,0 mm. On peut préparer des comprimés présentant d'autres résistances mécaniques en modifiant le poids de compression avec utilisation de poinçons appropriés.

*B - Granulation au mouillé*

	mg pour un comprimé
25 composant actif	10,0
lactose Codex	74,5
amidon Codex	10,0
amidon de maïs pré-gélatinisé Codex	5,0
30 stéarate de magnésium	<u>0,5</u>
Poids à la compression	100,0

- On fait passer le composant actif au travers d'un tamis à ouverture de maille de 250  $\mu$ m et on mélange avec le lactose, l'amidon et l'amidon pré-gélatinisé.
- 35 On humidifie les poudres mélangées par de l'eau purifiée, on met à l'état de granulés, on sèche, on tamise et on mélange avec le stéarate de magnésium.

- Les granulés lubrifiés sont mis en comprimés comme pour les formules par compression directe. On peut appliquer sur les comprimés une pellicule de revêtement au moyen de matières filmogènes appropriées, par exemple la méthylcellulose ou l'hydroxy-propyl-méthyl-cellulose, selon des techniques classiques. On peut également revêtir les comprimés de sucre.

#### Capsules

		mg pour une capsule
	composant actif	10,0
10	* amidon 1500	89,5
	stéarate de magnésium Codex	<u>0,5</u>
	Poids de remplissage	100,0

- \*une forme d'amidon directement compressible provenant de la firme Colorcon Ltd, Orpington, Kent, Royaume Uni.

- On fait passer le composant actif au travers d'un tamis à ouverture de maille de 250  $\mu$ m et on mélange avec les autres substances. On introduit le mélange dans des capsules de gélatine dure n°2 sur une machine à remplir appropriée. On peut préparer d'autres unités de dosage en modifiant le poids de remplissage et, lorsque c'est nécessaire, en changeant la dimension de la capsule.

#### Sirop

		mg par dose de 5 ml
	composant actif	10,0
25	saccharose Codex	2750,0
	glycérine Codex	500,0
	tampon )	
	arôme )	
	colorant )	q.s.
30	préservateur )	
	eau distillée	5,0

- On dissout le composant actif, le tampon, l'arôme, le colorant et le préservateur dans une partie de l'eau et on ajoute la glycérine. On chauffe le restant de l'eau à 80°C et on y dissout le saccharose puis on refroidit. On

combine les deux solutions, on règle le volume et on mélange. Le sirop obtenu est clarifié par filtration.

#### Suppositoires

- |   |  |                    |
|---|--|--------------------|
|   | Composant actif  | 10,0 mg            |
| 5 | * Witepsol H15   | complément à 1,0 g |
|   | * Marque commercialisée pour Adeps Solidus de la Pharmacopée Européenne. |                    |

On prépare une suspension du composant actif dans le Witepsol H15 et on l'introduit dans une machine appropriée avec moules à suppositoires de 1 g.

#### 10 Liquide pour administration par injection intraveineuse

			g/l
	composant actif		2,0
	eau pour injection Codex	complément à	1000,0

- 15 On peut ajouter du chlorure de sodium pour régler la tonicité de la solution et régler le pH à la stabilité maximale et/ou pour faciliter la dissolution du composant actif au moyen d'un acide ou d'un alcali dilué ou en ajoutant des sels tampons appropriés. On prépare la solution, on la clarifie et on l'introduit dans des ampoules de dimension appropriée qu'on scelle par fusion du verre. On peut également stériliser le liquide pour injection par
- 20 chauffage à l'autoclave selon l'un des cycles acceptables. On peut également stériliser la solution par filtration et introduire en ampoule stérile dans des conditions aseptiques. La solution peut être introduite dans les ampoules en atmosphère gazeuse.

#### Cartouches pour inhalation

25

		g/cartouche
	composant actif micronisé	1,0
	lactose Codex	39,0

- 30 Le composant actif est micronisé dans un broyeur à énergie de fluide et mis à l'état de fines particules avant mélange avec du lactose pour comprimés dans un mélangeur à haute énergie. Le mélange pulvérulent est introduit en capsules de gélatine dure n°3 sur une machine à encapsuler appropriée. Le contenu des cartouches est administré à l'aide d'un inhalateur à poudre.



Aérosol sous pression à valve doseuse

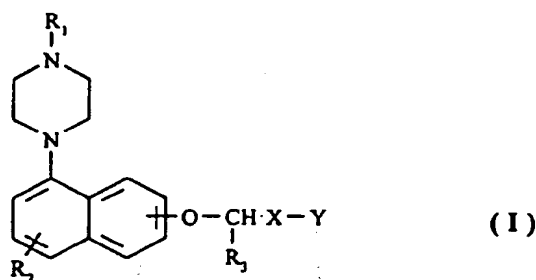
	mg/dose	pour 1 boîte
composant actif micronisé	0,500	120 mg
acide oléique Codex	0,050	12 mg
5 trichlorofluorométhane pour usage pharmaceutique	22,25	5,34 g
dichlorodifluorométhane pour usage pharmaceutique	60,90	14,62 g

- Le composant actif est micronisé dans un broyeur à énergie de fluide et mis à l'état de fines particules. On mélange l'acide oléique avec le trichlorofluorométhane à une température de 10-15°C et on introduit dans la solution à l'aide d'un mélangeur à haut effet de cisaillement le médicament micronisé. La suspension est introduite en quantité mesurée dans des boîtes aérosol en aluminium sur lesquelles on fixe des valves doseuses appropriées délivrant une dose de 85 mg de la suspension ; le dichlorodifluorométhane est introduit dans les boîtes par injection au travers des valves.

**REVENDICATIONS**

## 1. Composés répondant à la formule générale (I)

5



dans laquelle

10  $R_1$  représente un hydrogène ou un résidu alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone,

$R_2$  pouvant être en diverses positions sur le noyau aromatique auquel il est attaché représente un substituant tel qu'un hydrogène, un halogène (fluor, brome, chlore ou iode), un résidu alkyle linéaire ou ramifié  
 15 comprenant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical alcoxy ( $OR_4$ ) dans lequel  $R_4$  représente un alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, un résidu aromatique tel qu'un phényle, benzyle ou phénéthyle ou un cycloalkyle de 4 à 10 atomes de carbone,

$R_3$  représente un hydrogène, un résidu alkyle linéaire ou ramifié  
 20 comprenant de 1 à 5 atomes de carbone ou un reste aromatique tel qu'un phényle,

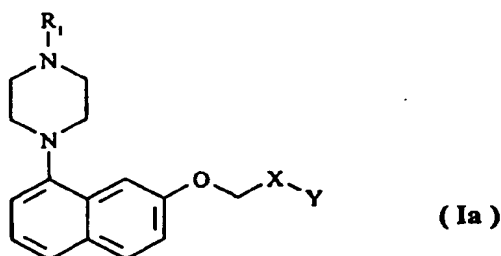
$X$  peut être omis ou représenter soit une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée comprenant de 1 à 8 atomes de carbone, soit un résidu aromatique tel qu'un phényle, un hétérocycle ou un arylalkyle pouvant être diversement  
 25 substitués en diverses positions par un résidu alkyle linéaire ou ramifié, un alcoxy ( $OR_4$ ), un halogène (chlore, fluor, iode ou brome), un alcool, un ester ( $CO_2R_4$ ), un nitrile, un nitro, un thiol, un thioéther ( $SR_4$ ), une amine ( $NHR_4$ ) ou une amide ( $NHCOR_4$ ),

$Y$  représente un substituant attaché au résidu  $X$  choisi parmi une chaîne  
 30 alkyle linéaire ou ramifiée comprenant de 5 à 8 atomes de carbone, un

- résidu carbonylé (COR<sub>5</sub>), sulfonylé (SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>), oxygéné (OR<sub>6</sub>), aminé (NR<sub>6</sub>R'<sub>6</sub>), un nitrile (CN), un nitro (NO<sub>2</sub>), une hydroxylamine (NHOH) dans lesquels R<sub>5</sub> représente R<sub>4</sub>, OR<sub>4</sub> ou NHR<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> et R'<sub>6</sub> représentent un hydrogène, R<sub>4</sub>, COR<sub>4</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, CONHR'<sub>4</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub> ou SO<sub>2</sub>NHR'<sub>4</sub> dans
- 5 lesquels R<sub>4</sub> est défini comme précédemment et R'<sub>4</sub> représente un hydrogène, un alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, un résidu aromatique tel qu'un phényle, benzyle ou phénéthyle ou un cycloalkyle de 4 à 10 atomes de carbone,
- étant entendu que le groupe symbolisé par O-CH(R<sub>3</sub>)-X-Y dans la formule
- 10 (I) peut être en diverses positions sur le cycle aromatique auquel il est attaché,
- leurs sels, solvates, hydrates et bioprécurseurs acceptables pour l'usage thérapeutique.
2. Un composé de formule (I) selon la revendication 1, sélectionné parmi:
- 15 5-[8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphtalèn-2-yloxy]pentanoate d'éthyle,  
5-[8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphtalèn-2-yloxy]hexanoate d'éthyle,  
5-[8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphtalèn-2-yloxy]pentanoate  
d'isopropyle,  
6-[8-(méthylpipérazin-1-yl)naphtalène-2-yloxy]hexanoate d'isopropyle,
- 20 6-[8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphtalèn-2-yloxy]hexanenitrile,  
5-[8-(méthylpipérazin-1-yl)naphtalèn-2-yloxy]pentanenitrile,  
5-[8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphtalèn-2-yloxy]pentylamine,  
N-{5-[8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphtalèn-2-yloxy]pentyl},  
méthanesulfonamide,
- 25 Acétate de 4-[8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphtalèn-2-yloxy]butyle,  
4-[8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphtalèn-2-yloxy]butan-1-ol,  
N-éthyl-6-[8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphtalèn-2-yloxy]hexanamide,  
1-(7-benzoyloxynaphtalèn-1-yl)-4-méthylpipérazine,  
1-méthyl-4-[7-(4-nitrobenzyloxy)naphtalèn-1-yl]pipérazine,
- 30 4-[8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphtalèn-2-yloxyméthyl]benzoate  
de méthyle,  
3-[8-(méthylpipérazin-1-yl)naphtalèn-2-yloxyméthyl]benzoate de  
méthyle,  
2-[8-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)naphtalèn-2-yloxy]acétate d'éthyle,
- 35 Acétate de 4-[8-(méthylpipérazin-1-yl)naphtalèn-3-yloxy]butyle,  
1-[8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphtalèn-2-yloxy]nonane,

$\alpha$ -[8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphthalèn-2-yloxy]-4-bromoacétophénone,  
 N-biphényl- $\alpha$ -[8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphthalèn-2-yloxy]acétamide,  
 N-éthyl-5-[8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphthalèn-2-yloxy]pentanamide,  
 N-{5-[8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphthalèn-2-yloxy]  
 5 pentyl}propanamide,  
 N-{5-[8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphthalèn-2-yloxy]pentyl}benzamide,  
 N-éthyl- $\alpha$ -[8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphthalèn-2-yloxy]acétamide.

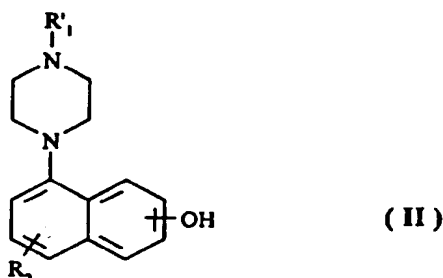
3. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que  $R_1$  représente un hydrogène ou un méthyle.
4. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que  $R_2$  et  $R_3$  représentent un hydrogène.
5. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que X représente une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée comprenant de 1 à 8 atomes de carbone.
6. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que X représente un aromatique tel qu'un phényle.
7. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que Y représente  $COR_5$  ou  $NHSO_2R_4$ .
8. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule  $I_a$ .



9. Composés selon l'une des revendications 1 à 8 à l'état de sels acceptables pour l'usage thérapeutique caractérisés en ce que ces sels sont choisis parmi un chlorhydrate, un bromhydrate, sulfate, méthanesulfonate, fumarate, maléate ou succinate.

10. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on condense un intermédiaire de formule (II)

5



10

dans laquelle  $R_2$  est défini comme précédemment et  $R'_1$  peut être équivalent à  $R_1$  (ou à un précurseur de  $R_1$  qui sera restauré en fin de synthèse par une réaction appropriée) avec un dérivé de formule générale (III)



15

dans laquelle X, Y,  $R_3$  sont définis comme précédemment et L représente un groupe partant tel qu'un halogène (chlore, iode ou brome), un mésylate, un tosylate ou un triflate.

11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que l'on convertit un composé de formule (I) ou un sel ou un dérivé comportant un groupe protecteur d'un tel composé, en un autre composé de formule (I).
12. Combinaisons pharmaceutiques contenant, à titre d'ingrédients actifs, un composé selon l'une des revendications 1 à 9, en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable, comme médicaments.
13. Compositions pharmaceutiques contenant, à titre d'ingrédients actifs, un composé selon l'une des revendications 1 à 9, en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable, pour le traitement tant curatif que préventif des désordres liés à la sérotonine.

14. Compositions pharmaceutiques contenant, à titre d'ingrédients actifs, un composé selon l'une des revendications 1 à 9, en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable, pour le traitement tant curatif que préventif de la migraine, de l'algie vasculaire de la face et des céphalées chroniques vasculaires.  
5
15. Compositions pharmaceutiques contenant, à titre d'ingrédients actifs, un composé selon l'une des revendications 1 à 9, en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable, pour le traitement tant curatif que préventif de la dépression, des désordres compulsifs obsessionnels, de l'anxiété et des attaques de panique.  
10
16. Compositions pharmaceutiques contenant, à titre d'ingrédients actifs, un composé selon l'une des revendications 1 à 9, en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable, pour le traitement tant curatif que préventif de la schizophrénie, de la spasticité, de l'agressivité et/ou de l'alcoolisme et/ou du comportement asocial, des désordres alimentaires tels que la boulimie et l'anorexie, des dysfonctionnements sexuels.  
15
17. Compositions pharmaceutiques contenant, à titre d'ingrédients actifs, un composé selon l'une des revendications 1 à 9, en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable, pour le traitement tant curatif que préventif et des maladies neurodégénératives telles que par exemple la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer.  
20

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 95/01409

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 C07D295/08 A61K31/495

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO,A,94 21619 (PZIZER INC.) 29 September 1994 *Page 78-82: claims* *Page 0*	1-17
A	EP,A,0 354 093 (SYNTELABO) 7 February 1990 *Page 4: compound 1*	1-9
A	WO,A,84 04245 (RORER INTERNATIONAL INC.) 8 November 1984 *Page 58-66: claims*	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*A\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 January 1996

Date of mailing of the international search report

23.01.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Luyten, H

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 95/01409

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9421619	29-09-94	AU-B- 6391894	11-10-94
		CA-A- 2158457	29-09-94
		EP-A- 0689536	03-01-96
		FI-A- 941213	17-09-94
		HU-A- 67312	28-03-95
EP-A-0354093	07-02-90	FR-A- 2635105	09-02-90
		DE-D- 68911616	03-02-94
		DE-T- 68911616	19-05-94
		ES-T- 2062066	16-12-94
		JP-A- 2073075	13-03-90
		US-A- 4963680	16-10-90
WO-A-8404245	08-11-84	US-A- 4543352	24-09-85
		AU-B- 2862184	19-11-84
		EP-A- 0148201	17-07-85
		JP-T- 60501208	01-08-85



## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No  
PCT/FR 95/01409A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 6 C07D295/08 A61K31/495

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO,A,94 21619 (PZIZER INC.) 29 Septembre 1994 *Page 78-82: revendications* *Page 0* ---	1-17
A	EP,A,0 354 093 (SYNTELABO) 7 Février 1990 *Page 4: composé 1* ---	1-9
A	WO,A,84 04245 (RORER INTERNATIONAL INC.) 8 Novembre 1984 *Page 58-66: revendications* -----	1-17

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

## \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*A\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

17 Janvier 1996

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

23.01.96

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Luyten, H

# **RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Dem Internationale No  
PCT/FR 95/01409

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO-A-9421619	29-09-94	AU-B-	6391894	11-10-94
		CA-A-	2158457	29-09-94
		EP-A-	0689536	03-01-96
		FI-A-	941213	17-09-94
		HU-A-	67312	28-03-95
-----				
EP-A-0354093	07-02-90	FR-A-	2635105	09-02-90
		DE-D-	68911616	03-02-94
		DE-T-	68911616	19-05-94
		ES-T-	2062066	16-12-94
		JP-A-	2073075	13-03-90
		US-A-	4963680	16-10-90
-----				
WO-A-8404245	08-11-84	US-A-	4543352	24-09-85
		AU-B-	2862184	19-11-84
		EP-A-	0148201	17-07-85
		JP-T-	60501208	01-08-85
-----				